

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2005年3月17日 (17.03.2005)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2005/023785 A1

- (51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07D 257/04 (74) 代理人: 榎本 雅之, 外(ENOMOTO, Masayuki et al.); 〒5418550 大阪府大阪市中央区北浜四丁目5番33号 住友化学知的財産センター株式会社内 Osaka (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2004/013014
- (22) 国際出願日: 2004年9月1日 (01.09.2004) (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2003-313325 2003年9月4日 (04.09.2003) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 住友化学株式会社 (SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒1048260 東京都中央区新川二丁目27番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 板谷 信重 (ITAYA, Nobushige) [JP/JP]; 〒6620841 兵庫県西宮市両度町5-3-101 Hyogo (JP). 松井 浩三 (MATSUI, Kozo) [JP/JP]; 〒6500046 兵庫県神戸市中央区港島中町3-1-55-911 Hyogo (JP). 大谷 裕 (OHTANI, Yutaka) [JP/JP]; 〒6570036 兵庫県神戸市灘区桜口町3-1-21-610 Hyogo (JP). 上野 宏樹 (UENO, Hiroki) [JP/JP]; 〒5900024 大阪府堺市向陵中町6-2-14-303 Osaka (JP). 金子 俊一 (KANEKO, Toshikazu) [JP/JP]; 〒5691126 大阪府高槻市殿町13-3-203 Osaka (JP).
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING 2'-(1H-TETRAZOL-5-YL)BIPHENYL-4-CARBALDEHYDE

(54) 発明の名称: 2' - (1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-カルボアルデヒドの製造方法

(57) Abstract: A process for producing 2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-carbaldehyde which comprises reacting 2'-cyanobiphenyl-4-carbaldehyde with an azide salt; and a process for producing high-purity crystals of 2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-carbaldehyde which comprises reacting 2'-cyanobiphenyl-4-carbaldehyde with an azide salt to obtain crystals of 2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-carbaldehyde, dissolving the crystals in tetrahydrofuran, and recrystallizing the aldehyde to obtain high-purity crystals thereof. By the process, 2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-carbaldehyde crystals having a high purity, which are useful as an intermediate for medicines, can be produced in high yield through a small number of steps.

(57) 要約: 本発明は、2'-シアノビフェニル-4-カルボアルデヒドを、アジド塩と反応させることを含む2'-(1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-カルボアルデヒドの製造方法、2'-シアノビフェニル-4-カルボアルデヒドを、アジド塩と反応させ、2'-(1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-カルボアルデヒド結晶を取得し、得られた該結晶をテトラヒドロフラン中に溶解し、高純度結晶を再結晶化させることを含む2'-(1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-カルボアルデヒド高純度結晶の製造方法等を提供する。本発明方法によれば、医薬品の合成中間体として有用な2'-(1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-カルボアルデヒド結晶を短い工程で、高収率かつ高純度に製造し得る。

WO 2005/023785 A1

## 明細書

2' - (1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-カルボアルデヒドの  
製造方法

5

技術分野

本発明は、医薬品、特に非ペプチド系アンジオテンシン I I 拮抗剤の有用な合成中間体である、2' - (1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-カルボアルデヒドの製造方法、さらには該化合物結晶の製造方法及び高純度該化合物に関する。

10

背景技術

2' - (1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-カルボアルデヒドは、降圧剤であるアンジオテンシン I I 拮抗剤の合成中間体として有用である

15 (JP-H05-271205-A 参照)。

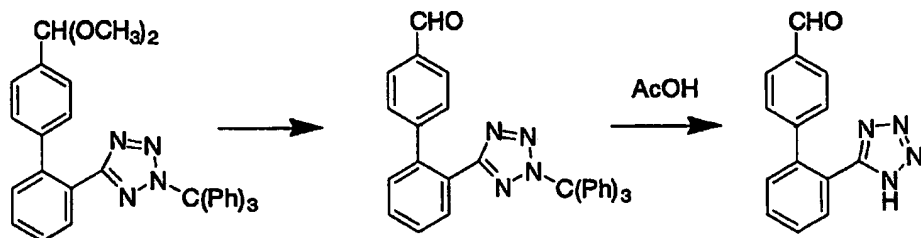
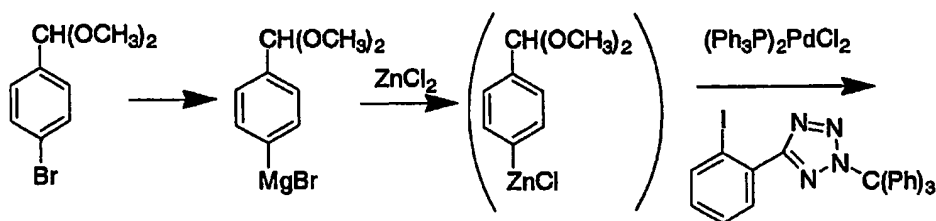
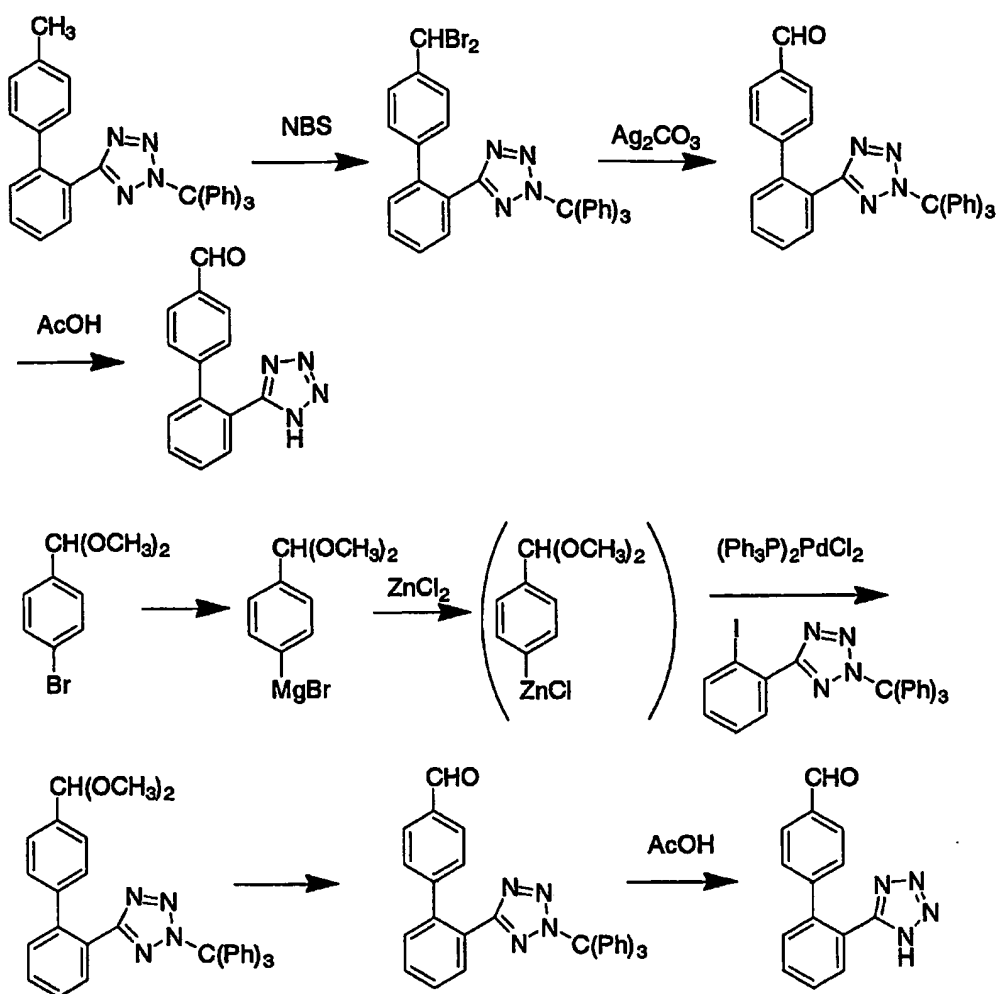
医薬品は安全性の確保のため不純物を厳格に管理しなければならず、合成中間体としての2' - (1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-カルボアルデヒドにおいても高純度のものが要求される。

特に2' - (1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-カルボアルデヒドは溶液状態で酸化されやすく、生成した2' - (1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-カルボン酸を不純物として含有するため、純度が低下するという問題がある。

2' - (1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-カルボアルデヒドの製造方法として、以下のスキームに示される方法が知られている (例えば JP-H05-271205-A)。

25

スキーム 1



しかしながら、臭素化剤として用いているN-ブロモコハク酸イミド（NBS）、原料の4-ブロモベンズアルデヒドジメチルアセタール、触媒として用いているジクロロピス（トリフェニルホスフィン）パラジウム等が高価である上に、  
5 収率も不十分であるため、工業的製法として満足できるものではなかった。

また、得られた2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-カルボアルデヒドはその酸化体である2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-カルボン酸等の不純物を含み、医薬品の合成中間体として満足できる純度の高い2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-カルボアルデヒドを得ることは困難であった。  
10

本発明は上記課題を解決するためになされたものである。

### 発明の開示

本発明者らは上記課題を解決するため鋭意検討を行った結果、2'-シアノビフェニル-4-カルボアルデヒドと、安価な有機塩基アジド、無機塩基アジド等のアジド塩とを反応させることにより、2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-カルボアルデヒドが高い収率で得られることを見出した。さらには、高純度の2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-カルボアルデヒド結晶を効率的に得る方法を見出すと共に、当該方法で得られる結晶が新規な物性値を示すことを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は以下のとおりである。（以下は殆ど後ろの請求の範囲部分と同じですので、請求の範囲をご確認ください。水色部分はチェック不要です。）

<1> 2'-シアノビフェニル-4-カルボアルデヒドを、アジド塩と反応させることを含む2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-カルボアルデヒドの製造方法。

<2> アジド塩が有機塩基アジドである、<1>に記載の方法。

<3> 有機塩基アジドが、無機塩基アジドと有機塩基塩とから反応系中で調製された有機塩基アジドである、<2>に記載の方法。

<4> 2'-シアノビフェニル-4-カルボアルデヒドが、2'-シアノ-4-(プロモメチル)ビフェニル 及び/または 2'-シアノ-4-(ジプロモメチル)ビフェニルを、ヘキサメチレンテトラミン、酢酸および水と反応させることにより得られ、2'-シアノ-4-(プロモメチル)ビフェニル 及び/または 2'-シアノ-4-(ジプロモメチル)ビフェニルが2'-シアノ-4-メチルビフェニルを臭素化することにより得られる<1>~<3>のいずれかに記載の方法。

<5> 臭素化が、ラジカル開始剤および酸化剤の存在下、臭素によって行われる<4>に記載の方法。

<6> 2'-シアノビフェニル-4-カルボアルデヒドのアジド塩との反応が溶媒中で行われる<1>~<5>のいずれかに記載の方法。

<7> 2'-シアノビフェニル-4-カルボアルデヒドのアジド塩との反応後、更に2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-カルボアルデヒ

5 ド結晶を取得することを含む<1>~<6>のいずれかに記載の方法。

<8> 結晶取得後、該結晶を更にテトラヒドロフラン中で溶解し、その高純度結晶を再結晶化させることを含む<7>に記載の方法。

<9> 2'-シアノビフェニル-4-カルボアルデヒドを、アジド塩と反応させ、2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-カルボアルデヒ

10 ド結晶を取得し、得られた該結晶をテトラヒドロフラン中に溶解し、高純度結晶を再結晶化させることを含む2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-カルボアルデヒド高純度結晶の製造方法。

<10> 2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-カルボン酸を含有する2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-カルボ

15 アルデヒド粗結晶をテトラヒドロフラン中で溶解し、実質的に2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-カルボン酸を含有しない高純度2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-カルボアルデヒドを再結晶化させることを含む2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-カルボアルデヒド結晶の精製方法。

20 <11> 2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-カルボン酸を実質的に含まない高純度2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-カルボアルデヒド結晶。

<12> XRD分析において、2 $\theta$ が9.2、20.6、25.7および26.9に主ピークを有する、高純度2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェ

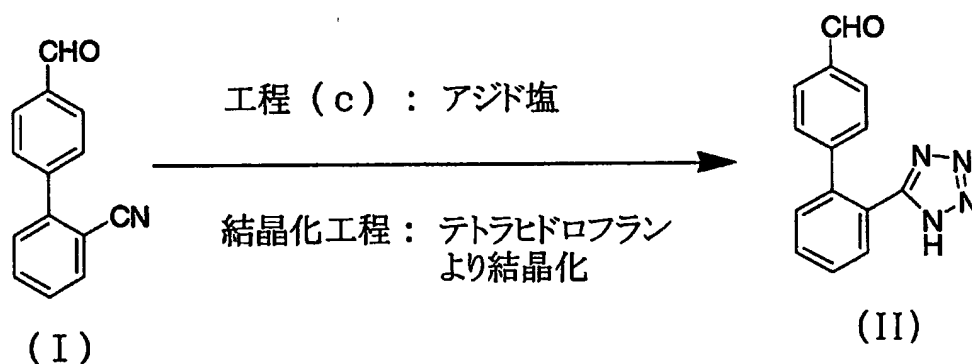
25 ニル-4-カルボアルデヒド結晶。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明について詳細に説明する。

- 本発明は、下記スキームに示されるように、式 (I) で示される 2'-シアノ  
 ピフェニル-4-カルボアルデヒド（以下、CBAL と記すことがある。）を、ア  
 5 ジド塩と反応させる工程（以下、工程 (c) と記す。）を含む 2'-（1H-テ  
 トラゾール-5-イル）ピフェニル-4-カルボアルデヒド（以下、TBAL と記  
 することがある。）の製造方法であり、該方法に、必要に応じて、工程 (c) にお  
 いて結晶化により得られる TBAL 粗結晶をテトラヒドロフランに溶解し、再結晶  
 化させる工程（以下、結晶化工程と記す。）を付すことにより TBAL の高純度結  
 10 晶を得ることができる。

## スキーム 2



## 1. 工程 (c)

- 15 工程 (c) は、例えば溶媒中に、CBAL とアジド塩とを加え、加熱攪拌するこ  
 とにより実施される。

工程 (c) に使用されるアジド塩としては、無機塩基アジド及び有機塩基アジ  
 ドを挙げることができる。

- 20 無機塩基アジドとしては、例えばナトリウムアジド、カリウムアジド、セシウ  
 ムアジド等が挙げられ、ナトリウムアジドが安価であることから好ましい。

有機塩基アジドとしては、例えばトリエチルアンモニウムアジド、トリ $n$ -プロピルアンモニウムアジド、トリ $n$ -ブチルアンモニウムアジド等が挙げられ、好ましくはトリエチルアンモニウムアジド、トリ $n$ -プロピルアンモニウムアジド等が挙げられる。

- 5     アジド塩の使用量は、反応完結の点及び過剰アジド塩分解用亜硝酸塩等の添加量の増加を防止する点から、CBAL 1 モルに対し、2.5 モル～3.5 モルが好ましく、2.5 モル～3.3 モルがより好ましい。

- 10     アジド塩としては、溶媒への溶解性の観点から有機塩基アジドが好ましく、有機塩基アジドを無機塩基アジドと有機塩基塩とから反応系中で調製するのが、より高収率が得られることからさらに好ましい。

溶媒中に CBAL と共に、無機塩基アジドと有機塩基塩を添加することによって反応系内で有機塩基アジドを調製することができる。

- 15     有機塩基アジドを調製する場合、無機塩基アジドとしてはナトリウムアジドが好ましく、有機塩基塩としては、トリエチルアミン塩酸塩、トリ $n$ -プロピルアミン塩酸塩、トリ $n$ -ブチルアミン塩酸塩等のトリアルキルアミンの無機酸塩が好ましい。

- 20     有機塩基アジドを調製する場合の無機塩基アジドの使用量は、上記のアジド塩の使用量と同様であり、有機塩基塩の使用量は、有機塩基アジドの十分な調製を確保する点及び反応系中の固形分増加による攪拌阻害を防止する点から、無機塩基アジド 1 モルに対し 0.8 モル～1.5 モルが好ましく、1 モル～1.2 モルがより好ましい。

- 25     工程(c)に使用される溶媒としては、当該反応を阻害しないものであれば特に限定はなく、例えばモノクロルベンゼン、メチルイソブチルケトン(MIBK)、酢酸ブチル、ジグリム、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミドなどをあげることができる。それらは単独で、或いは2種以上を混合し

て使用することができる。好ましくはモノクロルベンゼン、酢酸ブチルが挙げられる。

溶媒の使用量としては、CBAL 1 モルに対して通常 1 0 0 0 ~ 2 0 0 0 g であり、より好ましくは 1 2 0 0 ~ 1 5 0 0 g である。

- 5 工程 (c) の反応温度は、通常 9 0 ~ 1 2 0 °C、好ましくは 1 0 0 ~ 1 1 5 °C の範囲である。反応時間は、通常 6 ~ 1 2 時間である。

工程 (c) の反応終了後に、過剰のアジド塩を分解処理する必要がある。アジド塩の分解法としては、亜硝酸で分解する方法が好ましい。

亜硝酸を使用する場合、亜硝酸塩と酸とから亜硝酸を調製するのが好ましい。

- 10 具体的には、工程 (c) の反応終了後、反応混合物を冷却し、亜硝酸塩および酸を添加することにより、反応系中に亜硝酸を調製することができる。

亜硝酸塩としては、亜硝酸ナトリウム、亜硝酸カリウム、亜硝酸カルシウム等が挙げられ、亜硝酸ナトリウムが経済性の観点より好ましい。

- 15 亜硝酸を生成させるための酸としては、塩酸、硫酸、リン酸などの無機酸が挙げられ、塩酸が好ましい。

酸により亜硝酸を生成させる際には、酸により反応系の pH を調整するのが好ましい。この際の pH は、pH 3 ~ 7 に調整するのが好ましく、pH 4.5 ± 0.5 に調整することが、不純物の生成の防止または安全性の観点からより好ましい。

- 20 アジド塩の分解の際には、分解反応を円滑に進め、不純物の生成を抑制するために、親水性の溶媒を加えることが望ましい。親水性の溶媒としては、テトラヒドロフラン、アセトン等が挙げられ、テトラヒドロフランが好ましい。

親水性溶媒の使用量は、CBAL 1 モルに対して、通常 1 5 0 0 ~ 2 5 0 0 g、好ましくは 1 8 0 0 ~ 2 2 0 0 g である。アジド塩の分解温度は、通常 1 0 ~ 4 0 °C である。

- 25 工程 (c) で得られた TBAL は、通常の単離法（濃縮、抽出等）により単離することができるが、以下の方法により、TBAL 粗結晶を単離するのが好ましい。

ここで、「TBAL 粗結晶」とは工程（c）で単離される結晶をいい、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で分析したとき、面積百分率 90%～95%程度のものである。

- アジド塩の分解処理終了後、水層を分液除去し、有機層を結晶が析出しない程度に濃縮し、添加した親水性溶媒を除去する。

その後混合物を徐々に（冷却速度 10℃/時間程度）で冷却することによって結晶を析出させ、0～5℃付近で 2～40 時間程度熟成する。析出した結晶を濾過、洗浄、乾燥することによって、TBAL 粗結晶を単離することができる。

## 10 2. 結晶化工程

工程（c）で得られた TBAL 粗結晶は、酸化体である 2' -（1H-テトラゾール-5-イル）ピフェニル-4-カルボン酸（以下、TBCA と記すことがある。）等を不純物として含んでいるため、医薬品の合成中間体としては純度が低く、実用的にはさらに精製する必要がある。

- 15 TBAL 粗結晶は、テトラヒドロフランに溶解後、この溶液から再結晶化させることにより、含まれる不純物を効果的に除去することができ、特に主要な不純物である TBCA を実質的に含まない TBAL 高純度結晶を得ることができる。

- 20 TBAL 高純度結晶において、「TBCA を実質的に含まない」とは、HPLC で分析した場合、TBCA の面積百分率が 0.1% 以下であることをいい、「TBAL 高純度結晶」とは、TBAL の面積百分率が 99.5% 以上のものをいう。

結晶化工程は、TBAL 粗結晶をテトラヒドロフランに溶解させた後に、攪拌下、徐々に冷却して結晶を析出させ、さらに熟成させることにより行うことができる。

- 25 結晶化工程において、テトラヒドロフランの使用量は、不純物混入防止の点、回収率の点等から、TBAL 粗結晶 100 重量部あたり、480～700 重量部が好ましく、490～650 重量部がより好ましい。

TBAL 粗結晶をテトラヒドロフランに溶解させる温度は、55℃～68℃の範囲が好ましい。

TBAL 粗結晶をテトラヒドロフランに溶解させた後、そのまま結晶を析出させてもよいが、析出前に夾雑物を除くために熱時濾過してもよい。

- 5 冷却して結晶を析出させる際には、結晶成長を安定化させ、不純物の除去効果を向上させるために種結晶 [TBAL] を添加するのが好ましい。

添加する種結晶の量は、TBAL 粗結晶の通常0.01～1重量％、好ましくは0.05～0.3重量％程度である。

- 10 種結晶を添加する温度は、50℃～55℃が好ましい。種結晶を添加すると直ちに結晶が析出するため、同温にて2～6時間攪拌するのが好ましい。この段階で、全量の70～95％程度の結晶が析出する。

収率よく結晶化させるためには、さらに0～5℃程度まで冷却する方がよく、10℃／時間程度の冷却速度で同温まで徐々に冷却するのが好ましい。

- 15 さらに収率を向上させるためには、0～5℃で保持させることが好ましく、保持時間は例えば6～12時間程度である。

析出した結晶を濾過する際、結晶の再溶解を防ぐため冷却下（具体的には0～5℃）で濾過するのが好ましく、濾過後の洗浄における洗浄溶媒も同温に冷却したものをを用いるのが好ましい。

- 20 洗浄溶媒としては、例えばテトラヒドロフランおよびアセトニトリルが挙げられ、アセトニトリルが好ましい。

洗浄溶媒の使用量は、TBAL 粗結晶100重量部あたり30～80重量部が好ましく、40～60重量部がより好ましい。

濾過、洗浄した結晶を、減圧下50℃以下、好ましくは40～48℃で乾燥することにより、「TBAL 高純度結晶」が得られる。

- 25 結晶化工程で得られた TBAL 結晶は、TBAL を実質的に含まない高純度なものであり、HPLC 面積百分率が99.5％以上である。

また当該 TBAL 高純度結晶は、新規な物性を示す。

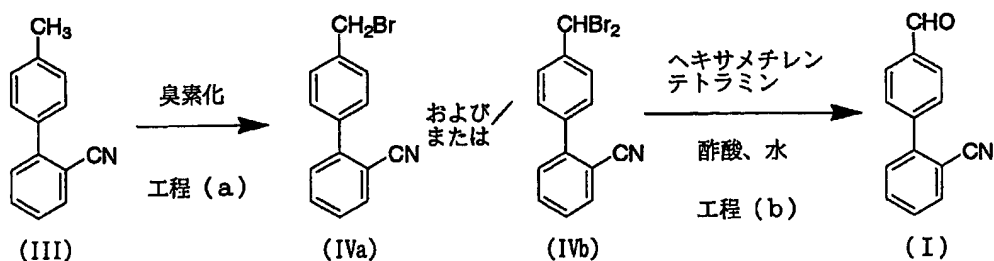
例えば、DSC 分析（示差走査熱量計による分析）において 195℃ 付近の吸熱ピークを示し、XRD 分析（粉末 X 線回折法）において、回折角  $2\theta$  (°) が 9.2、20.6、25.7 および 26.9 に主ピークを有する。

- 5      なお、本発明において、DSC 値 (value by differential scanning calorimetry) は Shimadzu DSC - 60（島津製作所社製）で測定した値を示し、XRD 値 (value by X-ray diffraction) は Rigaku ミニフレックス（理学電機社製）で測定した値を示す。

「DSC 分析において 195℃ 付近の吸熱ピークを示す」とは、結晶を Shimadzu DSC - 60 で分析したとき、190～200℃ のいずれかの温度において単一の吸熱ピークを示すことをいう。

工程 (c) の原料である CBAL は、公知の方法（例えば、Synlett (2001), (12), 1893-1896, Organic Letters (2001), 3(10), 1435-1437, JP-H11-17 15 1802-A, Journal of the American Chemical Society (1995), 117(48), 11999-2000, Tetrahedron Letters (1994), 35(50), 9391-4, EP 606065 A1, US 53807, EP 443983 A1, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (1993), 3(12), 2667-70 等に記載の方法）によって製造されたものを用いることができるが、以下の反応スキームに示す方法によって製造するのが好ましい。

### 20      スキーム 3



すなわち、CBAL は、2'-シアノー-4-メチルビフェニル（以下、CMB と記すことがある。）を臭素化して2'-シアノー-4-（プロモメチル）ビフェニル（以下、CMBMB と記すことがある）および／または2'-シアノー-4-（ジプロモメチル）ビフェニル（以下、CDBMB と記すことがある。）を製造する工程（以下、工程（a）と記す。）と、得られたCMBMB および／またはCDBMB を、ヘキサメチレンテトラミン、酢酸および水と反応させる工程（以下、工程（b）と記す。）により製造することができる。

工程（a）の臭素化において、モノプロモ体のCMBMBを製造する際、ジプロモ体であるCDBMBが副生するが、工程（b）においては、ヘキサメチレンテトラミンとの反応により、CMBMBとCDBMBの両方ともCBALに変換することができ、臭素化反応を厳格に制御する必要がないので有利である。

### 3. 工程（a）

工程（a）において臭素化は種々な方法で行うことができる。例えば、ラジカル開始剤の存在下、N-プロモコハク酸イミドや臭素などの臭素化剤との組合せで行うことができるが（JP-H08-127562-A 参照）、本発明者らが提案する、ラジカル開始剤および酸化剤の存在下、臭素と反応させる方法〔以下、工程（a-1）と記す。〕が好ましい。

工程（a-1）では、酸化剤を共存させることにより、臭素化により副生する臭化水素を臭素に再生できるため、臭化水素による反応の阻害を防ぐことができ、また、臭素の使用量も低減できるため経済的に有利である。以下に、工程（a-1）について説明する。

工程（a-1）は、例えば溶媒中、CMB を、ラジカル開始剤と酸化剤の存在下、臭素と反応させることにより達成される。試薬の添加順序は特に限定はないが、操作性の観点から、溶媒中にあらかじめ仕込んだCMB、ラジカル開始剤および酸化剤の混合物に、臭素とラジカル開始剤またはそれらの溶液を同時に添加すると

いう順序で反応を行うことが好ましい。また、反応を円滑に進行させるために、攪拌下に反応を行うことが好ましい。

工程(a-1)において、臭素の使用量は、未反応原料の残存防止による次工程における収率低下防止の点からは、CMB 1モルに対して、通常0.4モル以上  
5 であり、好ましくは0.4~0.9モル、さらに好ましくは0.75~0.85モルである。

工程(a-1)における原料であるCMBは、公知の方法、例えば、J. Med. Chem. 1991, 34, 2525-2547、JP-H04-244080-A、JP-H04-253949-A、JP-H06-9536-Aに記載の方法等により製造することができる。

10 ラジカル開始剤としては、アゾビス系化合物、過酸化物等のラジカル開始剤が用いられる。具体的にはアゾビス系化合物として、2, 2'-アゾビス(4-メトキシ-2, 4-ジメチルバレロニトリル)、2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル、2, 2'-アゾビス(2-メチルブチロニトリル)、2, 2'-アゾビス(2, 4-ジメチルバレロニトリル)；過酸化物として過酸化ジベンゾイル、  
15 過酸化ジ-t-ブチル等が挙げられ、好ましくは、2, 2'-アゾビス(2-メチルブチロニトリル)、2, 2'-アゾビス(2, 4-ジメチルバレロニトリル)が挙げられ、特に好ましくは2, 2'-アゾビス(2-メチルブチロニトリル)が挙げられる。

ラジカル開始剤の使用量は、反応速度の点、添加量に見合う効果の点等から原料であるCMBに対して、通常0.1~10モル%、好ましくは1~4モル%で  
20 ある。

酸化剤としては、取扱いが比較的安全な酸化剤、例えば臭素酸ナトリウム、臭素酸カリウム等の臭素酸塩；塩素酸ナトリウム、塩素酸カリウム等の塩素酸塩が挙げられ、好ましくは、臭素酸ナトリウムが挙げられる。

25 酸化剤の使用量は、副生する臭化水素を臭素に再生するために理論的に必要な量またはその僅かに過剰量であればよく、臭素の十分な再生によって収率低下を

防止する点、添加量に見合う効果の点等から、原料である CMB に対して、通常 10～30 モル%、好ましくは 17～25 モル%である。

工程 (a-1) で用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、エチレンジクロライド、四塩化炭素、モノクロルベンゼン、*o*-ジクロルベンゼン、プロモベンゼン等のハロゲン化炭化水素；ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等の炭素数 5～7 のアルカン；酢酸メチル、酢酸エチル、プロピオン酸メチル、プロピオン酸エチル等の脂肪族エステルなどが挙げられ、モノクロルベンゼンが好ましい。

当該溶媒の使用量は、攪拌効率の点、反応速度の点等から、原料である CMB に対して通常 0.5～20 倍重量、好ましくは 1～20 倍重量、より好ましくは 1～15 倍重量である。

工程 (a-1) における反応の系中には、水を含有させることが好ましい。水を含有させることにより、攪拌効率が飛躍的に向上し、反応を円滑に進行させることができる。水の含量は、酸化剤に対して 1～4 倍重量が好ましく、1.5～2.5 倍重量がより好ましい。

工程 (a-1) の反応温度は、ラジカル開始剤等によって異なるが、通常は 50～100℃、好ましくは 50～85℃、より好ましくは 60～85℃である。なお、ラジカル開始剤は、光照射によりラジカルを生成させることもできる。その場合、水銀ランプ等を用いて行うことができる。また、反応時間も上記の各種反応条件に応じて適宜定められる（例えば、3～10 時間程度）。

工程 (a-1) で得られる CMBMB および／または CDBMB は、定法により反応混合物から単離精製することができる。例えば、無機塩を濾過等により除去した後、必要に応じて、溶媒を留去し、適当な別の溶媒で結晶化させる等により行うことができる。また、特に単離精製をせず、反応混合物として次工程に供してもよい。

## 4. 工程 (b)

工程 (b) では、例えば溶媒中、工程 (a) で得られる CMBMB および／または CDBMB [以下、両者を併せてプロモ体等と記すことがある。] を、ヘキサメチレンテトラミン、酢酸および水と反応させることにより、CBAL を製造することができる。

原料のプロモ体等は、単離精製したものを用いてもよいし、工程 (a) の反応溶液をそのまま用いてもよい。

以下に、単離精製したプロモ体等を用いる場合 [以下、工程 (b-1) と記す。] と、工程 (a) の反応混合物を用いる場合 [以下、工程 (b-2) と記す。] について、それぞれ説明する。

## 4-1. 工程 (b-1)

工程 (b-1) において使用する溶媒としては、工程 (a) で使用された溶媒の他、エタノール等が挙げられる。溶媒の使用量は、プロモ体等に対して、通常 2～3 重量倍である。

工程 (b-1) において水は、反応試薬以外にも溶媒としても機能し、プロモ体等 1 モルに対して通常 500～600 g 用いられる。

酢酸も、水と同様に溶媒としても機能し、プロモ体等 1 モルに対して通常 400～500 g 用いられる。

ヘキサメチレンテトラミンの使用量は、プロモ体等 1 モルに対して、通常 1.5～3 モルであり、好ましくは 1.8～2.5 モルである。

反応温度は、通常 80～103℃、好ましくは 90～100℃である。

反応時間は、例えば HPLC で反応液中における原料であるプロモ体等の面積百分率が 0.5% 以下になった時点を終点とすればよく、通常 8～14 時間である。

## 4-2. 工程 (b-2)

工程 (b-2) において使用する溶媒としては、工程 (a) で使用された溶媒の他、エタノール等が挙げられる。工程 (a) で使用された溶媒を含む溶媒の総使用量は、工程 (a) で使用した CMB 1 モルに対して通常 800~1000 g、

5 好ましくは 850~900 g である。

工程 (b-2) において水は、反応試薬以外にも溶媒としても機能し、工程 (a) で使用した CMB 1 モルに対して通常 200~350 g、好ましくは 250~300 g 用いられる。

酢酸も、水と同様に溶媒としても機能し、工程 (a) で使用した CMB 1 モルに  
10 対して通常 350~500 g、好ましくは 400 g~450 g 用いられる。

ヘキサメチレンテトラミンの使用量は、工程 (a) で使用した CMB 1 モルに対して、通常 2~4 モルであり、好ましくは 2.5~3.5 モルである。

反応温度は、通常 80~103℃、好ましくは 90~100℃である。

反応時間は、例えば、HPLC で反応液中における原料であるプロモ体等の面  
15 積百分率が 0.5% 以下になった時点を終点とすればよく、通常 10~14 時間である。

工程 (b-1) または工程 (b-2) で得られる CBAL は、定法により単離  
(例えば濃縮、抽出等) 及び精製 (例えば再結晶、シリカゲルクロマトグラフィ  
20 ー等) することができるし、また、以下の方法で処理することによって、単離精製することもできる。

反応終了後 85~95℃で静置することにより、水層を分液、除去し、希アルカリ性水溶液 (例えば、炭酸カリウム水溶液、炭酸ナトリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液等) で pH 7~8 に調整し、有機層を洗浄する。次いで、静置  
25 後、水層を分液、除去し、有機層を濃縮して、残渣をモノクロロベンゼン、トル

エン、酢酸エチル等から再結晶する。この方法により CBAL を精製することができる。

モノクロロベンゼンを反応溶媒として使用している場合は、有機層を一部濃縮することによって、モノクロロベンゼンから CBAL を結晶化させるのが好ましい。

- 5     その場合、モノクロロベンゼンの量が、原料であるプロモ体等または CBAL 1 モルに対し、通常 580 g ~ 630 g の範囲になるように濃縮すればよい。

本発明により製造される TBAL 高純度結晶は、例えば前記 JP-H05-271205-A 記載の方法等により、高品質のアングiotenシン I I 拮抗剤に導くことができる。

10

以下、本発明について、実施例を挙げてさらに具体的に説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。

- 15     なお、NMR（核磁気共鳴スペクトル）は、JNM-AL400（日本電子社製）で測定した値を示し、IR（赤外線吸収スペクトル）は、PerkinElmer Spectrum1000（パーキンエルマー社製）で測定した値を示す。

#### 実施例 1：CBAL の製造

- 20     モノクロルベンゼン（1000 g）に CMBMB（400 g，1.47 mol）を加え、ついで水（812 g）、ヘキサメチレンテトラミン（412 g，2.94 mol）および酢酸（618 g，10.29 mol）を加えた後、93℃で9時間攪拌した。85～90℃で1時間静置し、分液した。有機層に水（795 g）を加え、ついで10%炭酸カリウム水溶液（684 g）を加えて pH を 7～8 に調整した。1時間静置後、分液した。22.7～33.3 kPa の減圧下、85～95℃でモノクロルベンゼンを 142 ml 留去した。70℃で2時間攪拌して結晶を成長させた後、10℃/時間の速度で 0～5℃まで冷却し、同温で5時間
- 25     攪拌した。濾過し、約 5℃に冷却したモノクロルベンゼン（400 g）で結晶を洗浄し、約 60℃で乾燥して CBAL（235.6 g）を得た。収率 77.3%

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 7.5 (2H, m, Ph), 7.6 (1H, m, Ph), 7.7 (2H, d, Ph), 7.8 (1H, m, Ph), 8.0 (2H, d, Ph), 10.1 (1H, s, CHO).

5 IR (KBr)  $\nu$  2224, 1687  $\text{cm}^{-1}$

## 実施例2：CBALの製造

(1) モノクロルベンゼン (450 g) に CMB (300 g, 1.55 mol) を加え、臭素酸ナトリウム (50.1 g, 0.33 mol) を 95.3 g の水に  
10 溶解した溶液を加えた。2, 2'-アゾビス (2-メチルブチロニトリル) (2.0 g, 0.01 mol) をモノクロルベンゼン (10 g) に溶解し、75℃～85℃で先の溶液に加えた後、直ちに 2, 2'-アゾビス (2-メチルブチロニトリル) (89 g, 0.05 mol) をモノクロルベンゼン (48.8 g) に溶解した溶液と臭素 (198.5 g, 1.24 mol) を 70～80℃で夫々同時に  
15 滴下した。2, 2'-アゾビス (2-メチルブチロニトリル) の溶液は約 0.2 g/分、臭素は約 0.73 g/分の速度で滴下した。70～75℃で5時間攪拌し、HPLC分析条件 (1) で反応液をチェックし、原料が面積百分率1%以下となったことを確認し、CMBMB と CDBMB の混合溶液を得た。HPLC分析条件 (1) で分析すると面積百分率で CMBMB は 63.6%、CDBMB は 36.2%、原料の CMB は 0.2%であった。  
20

(2) モノクロルベンゼン (720 g) に水 (420 g)、酢酸 (662 g) 及びヘキサメチレンテトラミン (653 g, 4.66 mol) を加えた後、上記で得られた CMB の臭素化反応溶液全量を加え、上記反応容器をモノクロルベンゼン (120 g) で洗浄し、反応液に加えた。約 90℃で11時間攪拌した。8  
25 5～90℃で1時間静置し、水層を分液、除去した。有機層に水 (840 ml) を加え、10%炭酸カリウム水溶液 (540 g) で pH を 7.8 に調整し、静置

した。水層を分液、除去した後、40～50 kPaの減圧下、85～95℃でモノクロルベンゼンを150 ml 留去した。

75℃に冷却し、種結晶を加えた後、同温で2時間攪拌した。10℃/時間の速度で冷却し、8～12℃で6時間熟成した。濾過し、約5℃に冷却したモノクロルベンゼン（420 g）で結晶を洗浄、約60℃で乾燥して、CBAL（250.9 g）を得た。収率78%

#### HPLC分析条件（1）

カラム：SUMIPAX-ODS-A212，内径6mm，長さ15cm（住化分析センター社製）；移動相：A液：0.1%酢酸水，B液：メタノール，A：B=4：6→0：10（40分，直線濃度勾配），流速：1.0 ml/分，検出： $\lambda=254\text{ nm}$ 。

#### 実施例3：TBAL粗結晶の製造

モノクロルベンゼン（8510 g）にCBAL（1294 g，6.24 mol）とトリエチルアミン塩酸塩（2579 g，18.73 mol）を加え、窒素雰囲気下でアジ化ナトリウム（1218 g，18.73 mol）を加えて約110℃に加熱、攪拌した。HPLC分析条件（2）で反応液をチェックし、原料のCBALが面積百分率1.0%以下となった時点で約10℃に冷却した。テトラヒドロフラン（12.64 kg）、水（4.79 kg）を加え、ついで15%亜硝酸ナトリウム水溶液（5.745 kg，12.49 mol）を加えた。17.5%塩酸（7.03 kg）を滴下し、pHを5.0±0.1に調整した。

静置後、水層を分液、除去し、有機層を40～45 kPaの減圧度、35～45℃で濃縮した。留出液が12.2 kg（残液量として10% w/w程度）となった時点で濃縮を終了し、10℃/時間の速度で0～5℃まで冷却し、同温で5時間熟成した。濾過後、0～5℃に冷却したモノクロルベンゼン（1294 g）

で結晶を洗浄し、減圧下（約 8 kPa）、50℃以下で乾燥し、TBAL 粗結晶（1250 g）を得た。収率 80.0%

得られた TBAL 粗結晶を HPLC 条件（2）で分析したところ、面積百分率 96.1%であり、また、不純物の TBCA の面積百分率は 0.73%であった。

#### 5 HPLC 分析条件（2）

カラム：SUMIPAX-ODS-A212，内径 6 mm，長さ 15 cm（住化分析センター社製）；移動相：A 液：0.1%酢酸水，B 液：アセトニトリル，A：B = 7：3 → 4：6（40 分，直線濃度勾配 → A：B = 4：6 で 10 分間保持），流速：1.0 ml/分，検出： $\lambda = 254$  nm.

10

#### 実施例 4 TBAL 高純度結晶の製造

テトラヒドロフラン（7736 g）に TBAL 粗結晶（TBAL の面積百分率：96.1%，TBCA の面積百分率：0.73%）（1250 g，5.00 mol）を加えて、窒素雰囲気下で約 65℃に加熱した。溶解を確認した後、濾過し、テトラ  
15 ヒドロフラン（57.6 g）で洗い込んだ。約 55℃で TBAL の種晶（1.4 g）を添加し、窒素雰囲気下で 50～55℃で 3 時間保温し、10℃/時間の速度で 0～5℃まで冷却した。同温で 6 時間熟成し、ろ過し、0～5℃に冷却したアセトニトリル（498 g）で結晶を洗浄した。48～50℃の温度で乾燥し、TBAL 高純度結晶（1000 g）を得た。精製収率 80%

20 得られた TBAL 高純度結晶を HPLC 条件（2）で分析したところ、面積百分率で 99.5%であり、TBCA のピークは検出されなかった。

DSC 分析（示差走査熱分析）：

Shimadzu DSC-60（島津製作所社製）で得られた高純度結晶を DSC 分析したところ、195℃の吸熱ピークを有することが分った。

25 XRD 分析（粉末 X 線回折）：

以下の条件で、得られた TBAL 高純度結晶の XRD 分析を行った。

装置 : Rigaku ミニフレックス (理学電機社製)

フィルター : K  $\beta$  フィルター

波長 : K  $\alpha_1$

XGターゲット : Cu

5 スリット : 発散スリット

高純度結晶は、XRD分析におけるその $2\theta$ が $9.2$ 、 $20.6$ 、 $25.7$ および $26.9$ に主ピークを示すことが分った。

#### 実施例 5 : TBAL 粗結晶の製造

- 10 モノクロルベンゼン ( $50\text{ g}$ ) に CBAL ( $10\text{ g}$ ,  $0.05\text{ mol}$ ) とトリエチルアミン塩酸塩 ( $19.9\text{ g}$ ,  $0.14\text{ mol}$ ) を加え、窒素雰囲気下でアジ化ナトリウム ( $9.4\text{ g}$ ,  $0.14\text{ mol}$ ) を加えて約  $105^\circ\text{C}$  に加熱攪拌した。HPLC分析条件 (3) で反応液をチェックし、原料が面積百分率  $0.8\%$  となった時点で  $25^\circ\text{C}$  に冷却した。テトラヒドロフラン ( $98\text{ g}$ ) と水 ( $37\text{ g}$ ) を
- 15 加え、ついで  $15\%$  亜硝酸ナトリウム水溶液 ( $44.4\text{ g}$ ,  $0.1\text{ mol}$ ) を加えた。  $17.5\%$  塩酸 ( $54.3\text{ g}$ ) を滴下して加え、pHを $4.0$ に調整した。

- 静置後、水層を分液、除去し、有機層を  $40\text{ kPa}$  以下の減圧度、 $40\sim 45^\circ\text{C}$  で濃縮した。残液量が  $46.3\text{ g}$  となった時点で濃縮を終了し、 $10^\circ\text{C}/\text{時間}$  の速度で  $0\sim 5^\circ\text{C}$  まで冷却し、同温で  $25$  時間熟成した。濾過し、 $0\sim 5^\circ\text{C}$  に
- 20 冷却したモノクロルベンゼン ( $10\text{ g}$ ) で結晶を洗浄し、減圧下、 $50^\circ\text{C}$  以下で乾燥し、TBAL 粗結晶 ( $11.8\text{ g}$ ) を得た。収率  $97.9\%$

得られた粗製の結晶をHPLC分析条件 (3) で分析したところ、面積百分率で純度  $92.6\%$  であり、また、不純物の TBAL の面積百分率は  $0.87\%$  であった。

- 25 HPLC分析条件 (3)

カラム：SUMIPAX-ODS-A212，内径6mm，長さ15cm（住化分析センター社製）；移動相：A液：0.014%トリフルオロ酢酸水，B液：アセトニトリル，A：B=7：3→1：9（40分，直線濃度勾配），流速：1.0ml/分，検出： $\lambda=254\text{nm}$ 。

5

#### 実施例6：TBAL 高純度結晶の製造

テトラヒドロフラン（147g）にTBAL粗結晶（TBALの面積百分率：92.6%，TBCAの面積百分率：0.87%）

（30g，0.14mol）を加え、窒素雰囲気下で約60℃に加熱した。溶解  
10 を確認した後、55℃でTBALの種結晶（0.03g）を接種し、窒素雰囲気下で50～55℃で3時間保温し、10℃/時間の速度で0℃まで冷却した。同温で10時間熟成し、ろ過し、0～5℃に冷却したアセトニトリル（12g）で結晶を洗浄し、減圧下、50℃以下で乾燥し、TBAL高純度結晶（18.0g）を得た。精製収率60.0%

15 得られた高純度結晶をHPLC分析条件（3）で分析したところ、面積百分率99.7%であり、また、不純物のTBCAの面積百分率は0.05%であった。  
DSC分析（示差走査熱分析）：

Shimadzu DSC-60（島津製作所社製）で得られた高純度結晶をDSC分析したところ、195℃の吸熱ピークを有することが分った。

20 XRD分析（粉末X線回析）：

得られた高純度結晶を上記と同じ条件でXRD分析したところ、その $2\theta$ が9.2、20.6、25.7および26.9に主ピークを示すことが分った。

#### 実施例7：TBAL 粗結晶の製造

25 酢酸ブチル（193g）にCBAL（30g，0.15mol）とトリエチルアミン塩酸塩（59.8g，0.43mol）を加え、窒素雰囲気下でアジ化ナト

リウム (28.2 g, 0.43 mol) を加えて約 105℃ に加熱攪拌した。HPLC 分析条件 (3) で反応液をチェックし、原料が面積百分率 0.13% となった時点で 25℃ に冷却した。テトラヒドロフラン (293 g) と水 (111 g) を加え、ついで 15% 亜硝酸ナトリウム水溶液 (133.2 g, 0.29 mol) を加えた。17.5% 塩酸 (162.8 g) を滴下して加え、pH を 4.3 に調整した。

静置後、水層を分液、除去し、有機層を 40 kPa 以下の減圧度、40~45℃ で濃縮した。残液量が 176 g となった時点で濃縮を終了し、10℃/時間の速度で 0~5℃ まで冷却し、同温で 25 時間熟成した。濾過し、0~5℃ に冷却した酢酸ブチル (27 g) で結晶を洗浄し、減圧下、50℃ 以下で乾燥し、表題結晶 (31.9 g) を得た。収率 93.0%

得られた粗製の結晶を HPLC 分析条件 (3) で分析したところ、面積百分率 95.6% であり、また、不純物の TBAL の面積百分率は 0.63% であった。

#### 15 実施例 8 : TBAL 粗結晶

メチルイソブチルケトン (58 g) に CBAL (10 g, 0.05 mol) とトリエチルアミン塩酸塩 (19.9 g, 0.14 mol) を加え、窒素雰囲気下でアジ化ナトリウム (9.4 g, 0.14 mol) を加えて約 105℃ に加熱攪拌した。HPLC 分析条件 (3) で反応液をチェックし、原料が面積百分率 2.2% となった時点で 24℃ に冷却した。テトラヒドロフラン (98 g) と水 (37 g) を加え、ついで 15% 亜硝酸ナトリウム水溶液 (44.4 g, 0.1 mol) を加えた。17.5% 塩酸 (54.3 g) を滴下して加え、pH を 4.0 に調整した。

静置後、水層を分液、除去し、有機層を 40 kPa 以下の減圧度、40~45℃ で濃縮した。残液量が 46.3 g となった時点で濃縮を終了し、10℃/時間の速度で 0~5℃ まで冷却し、同温で 21 時間熟成した。濾過し、0~5℃ に

冷却したメチルイソブチルケトン（8 g）で結晶を洗浄し、減圧下、50℃以下で乾燥し、TBAL 粗結晶（7.77 g）を得た。収率64.3%

得られた粗製の結晶をHPLC分析条件（3）で分析したところ、面積百分率92.3%であり、また、不純物のTBCAの面積百分率は0.59%であった。

5

本発明の方法は、医薬品の合成中間体として有用な2' -（1H-テトラゾール-5-イル）ビフェニル-4-カルボアルデヒド結晶を短い工程で、高収率かつ高純度に製造し得るので、工業的に有利である。

## 請求の範囲

1. 2'-シアノビフェニル-4-カルボアルデヒドを、アジド塩と反応させることを含む2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-カルボアルデヒドの製造方法。  
5
2. アジド塩が有機塩基アジドである、請求の範囲1に記載の方法。
3. 有機塩基アジドが、無機塩基アジドと有機塩基塩とから反応系中で調製された有機塩基アジドである、請求の範囲2に記載の方法。
4. 2'-シアノビフェニル-4-カルボアルデヒドが、2'-シアノ-4-  
10 (プロモメチル)ビフェニル 及び/または 2'-シアノ-4-(ジプロモメチル)ビフェニルを、ヘキサメチレンテトラミン、酢酸および水と反応させることにより得られ、2'-シアノ-4-(プロモメチル)ビフェニル 及び/または 2'-シアノ-4-(ジプロモメチル)ビフェニルが2'-シアノ-4-メチルビフェニルを臭素化することにより得られる請求の範囲1に記載の方法。
- 15 5. 臭素化が、ラジカル開始剤および酸化剤の存在下、臭素によって行われる請求の範囲4に記載の方法。
6. 2'-シアノビフェニル-4-カルボアルデヒドのアジド塩との反応が溶媒中で行われる請求の範囲1に記載の方法。
7. 反応後、更に2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-  
20 カルボアルデヒド結晶を取得することを含む請求の範囲1に記載の方法。
8. 結晶取得後、該結晶を更にテトラヒドロフラン中で溶解し、その高純度結晶を再結晶化させることを含む請求の範囲7に記載の方法。
9. 2'-シアノビフェニル-4-カルボアルデヒドを、アジド塩と反応させ、2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-カルボアルデヒド結  
25 晶を取得し、得られた該結晶をテトラヒドロフラン中に溶解し、高純度結晶を再

結晶化させることを含む 2' - (1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-カルボアルデヒド高純度結晶の製造方法。

10. 2' - (1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-カルボン酸を含有する 2' - (1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-カルボアルデヒド粗結晶をテトラヒドロフラン中で溶解し、実質的に 2' - (1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-カルボン酸を含有しない高純度 2' - (1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-カルボアルデヒドを再結晶化させることを含む 2' - (1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-カルボアルデヒド結晶の精製方法。
- 10 11. 2' - (1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-カルボン酸を実質的に含まない高純度 2' - (1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-カルボアルデヒド結晶。
12. XRD分析において、 $2\theta$  (°) が 9. 2、20. 6、25. 7および 26. 9に主ピークを有する、高純度 2' - (1H-テトラゾール-5-イル) 15 ビフェニル-4-カルボアルデヒド結晶。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/013014

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
Int.Cl<sup>7</sup> C07D257/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
Int.Cl<sup>7</sup> C07D257/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 05-271205 A (Synthelabo),	10-12
Y	19 October, 1993 (19.10.93), Particularly, page 5, left column, line 49 to page 6, left column, line 3; page 8, right column, lines 23 to 33 & EP 0550313 A1 & US 5371233 A	1-9
Y	JP 09-309883 A (Toyo Kasei Kogyo Co., Ltd.), 02 December, 1997 (02.12.97), Particularly, page 13, left column, line 20 to right column, line 23 & EP 0796852 A1 & US 5744612A	1-9

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
15 November, 2004 (15.11.04)

Date of mailing of the international search report  
07 December, 2004 (07.12.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/013014

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Edited by CSJ: The Chemical Society of Japan, Shin Jikken Kagaku Koza (Vol.14), "Yuki Kago butsu no Gosei to Hanno [II]", Maruzen, 20 December, 1997 (20.12.97), pages 639 to 643, 679 to 680	4-5
Y	Supervised by Nanio KOTAKE, Dai Yuki Kagaku (Vol.9), "Hokozoku Kagobutsu I", 6th edition, Asakura Shoten, 30 September, 1967 (30.09.67), pages 275 to 276	4-5
Y	JP 2001-518904 A (Istituto Luso Farmaco D'Italia S.p.A.), 16 October, 2001 (16.10.01), Particularly, Claims & WO 1998/046562 A1 & EP 0973729 A1 & US 6111114 A	4-5
Y	JP 2001-512090 A (BASF AG.), 21 August, 2001 (21.08.01), Particularly, Claims & WO 1999/006339 A1 & EP 0999999 A1 & US 6133468 A	4-5
Y	JP 02-221233 A (Sanko Kagaku Kabushiki Kaisha), 04 September, 1990 (04.09.90), Particularly, Claims (Family: none)	4-5

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>7</sup> C07D257/04		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>7</sup> C07D257/04		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CA (STN), REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	JP 05-271205 A (シンセラボ) 1993.10.19, 特に、第5頁左欄第49行-第6頁左欄第3行及び、第8頁右欄第23-33行 & EP 0550313 A1 & US 5371233 A	10-12 1-9
Y	JP 09-309883 A (東洋化成工業株式会社) 1997.12.02, 特に、第13頁左欄第20行-右欄第23行 & EP 0796852 A1 & US 5744612 A	1-9
Y	日本化学会編、新実験化学講座 (第14巻) 有機化合物の合成と反応 [II], 丸善、1997.12.20, p. 639-643, 679-	4-5
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願 の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 15.11.2004		国際調査報告の発送日 07.12.2004
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 上條 のぶよ 4C 3542 電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	680	
Y	小竹無二雄監修, 大有機化学 (第9巻) 芳香族化合物 I, 第6版、朝倉書店, 1967.09.30, p. 275-276	4-5
Y	JP 2001-518904 A (イスチチュート ルソ ファルマコ デー' イタリア エス. ピー. エイ. ) 2001.10.16, 特に、特許請求の範囲 & WO 1998/046562 A1 & EP 0973729 A1 & US-6111114 A	4-5
Y	JP 2001-512090 A (ビーエーエスエフ アクチエンゲゼルシャフト) 2001.08.21, 特に、特許請求の範囲 & WO 1999/006339 A1 & EP 0999999 A1 & US 6133468 A	4-5
Y	JP 02-221233 A (三光化学工業株式会社) 1990.09.04, 特に、特許請求の範囲 (ファミリーなし)	4-5